

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-289863

(43) 公開日 平成7年(1995)11月7日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 D 69/08		9153-4D		
A 6 1 M 1/18	5 0 0			
B 0 1 D 71/68		9153-4D		
D 0 1 D 5/06		Z		
D 0 1 F 6/00		B		

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-110165

(22) 出願日 平成6年(1994)4月27日

(71) 出願人 000116806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区内幸町1丁目1番1号

(71) 出願人 000000033

旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 上坂 正利

宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭メ
ディカル株式会社内

(72) 発明者 谷口 義和

宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭メ
ディカル株式会社内

(74) 代理人 弁理士 清水 猛 (外2名)

(54) 【発明の名称】 ポリスルホン系中空糸膜及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 20,000以上の分子量の蛋白を除去可能な血液透析用の中空糸膜であって、取り扱い性のよい親水化されたポリスルホン系中空糸膜、及びその製造方法を提供する。

【構成】 ポリスルホン系樹脂、親水性高分子よりなる製膜原液を用いて湿式紡糸を行うに際して、製膜原液、空走部の雰囲気、中空内液組成を制御し、これによって卵白アルブミンの篩い係数が0.2以上の上記目的の親水化されたポリスルホン系中空糸膜を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリスルホン系樹脂と親水性高分子からなる中空糸膜であって、該中空糸膜の内表面側には緻密な活性層を、また外表面側には平均孔径 $0.3 \sim 2.0 \mu$ の孔を有し、該外表面における孔の開孔率は $20 \sim 50\%$ であって、かつ膜内部には 5μ 以上のマクロポイドを有さず、卵白アルブミンの篩い係数が 0.2 以上、かつ透水量が $100 \sim 500 \text{ ml/hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg}$ であることを特徴とするポリスルホン系中空糸膜。

【請求項 2】 親水性高分子がポリビニルピロリドンおよび/またはポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項 1 記載のポリスルホン系中空糸膜。

【請求項 3】 該ポリスルホン系中空糸膜に存在する親水性高分子の含有率が $3 \sim 20\%$ であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載のポリスルホン系中空糸膜。

【請求項 4】 ポリスルホン系樹脂と親水性高分子及びこれらを共通に溶解させる溶媒からなる均一に溶解した製膜原液を用いて、乾湿式紡糸により中空糸膜を製造する方法において、空中走行部の絶対湿度を $0.02 \sim 0.3 \text{ kg} \cdot \text{水/kg} \cdot \text{乾燥空気}$ とすることを特徴とするポリスルホン系中空糸膜の製造方法。

【請求項 5】 親水性高分子がポリビニルピロリドンおよび/またはポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項 4 記載のポリスルホン系中空糸膜の製造方法。

【請求項 6】 空中走行部の温度が $25 \sim 60^\circ\text{C}$ であることを特徴とする請求項 4 または 5 記載のポリスルホン系中空糸膜の製造方法。

【請求項 7】 請求項 4, 5, 6 のいずれかに記載の方法で製膜したことを特徴とする請求項 1, 2, 3 のいずれかに記載のポリスルホン系中空糸膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はポリスルホン系中空糸膜に関するものであり、特に医療用に好適に用いられる血液透析用の中空糸膜及びその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】 腎不全の治療のために現在各種の人工腎臓が使用されているが、これらは中空糸膜を用いて血液透析や血液濾過を行い尿素等の血液中の老廃物を除去することを目的としている。従って、血液は膜と接触しなければならぬために生体に対して安全な素材を用いなければならず、例えばこれまではセルロース、セルロースアセテート、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート、メチレンービニルアルコール共重合体等が

広く用いられてきている。また、最近ではポリスルホンを主たる素材とした中空糸膜が注目されており、特公平 2-18695 号公報、特公平 5-54373 号公報、特公平 3-267128 号公報にその技術的開示がなされている。

【0003】 しかしながら、前記公報の膜では血液透析用の膜とするには不十分であり、例えば、特公平 2-18695 号公報に開示の中空糸膜の場合、中空糸膜間の固着が激しくモジュールが成型できなかったり、特公平 5-54373 号公報に開示の膜は分画分子量が 3000 から $40,000$ でしかないため、 $20,000 \sim 40,000$ の分子量領域の蛋白を除去することが求められている透析治療技術の現状では不満足な膜でしかない。また、特公平 3-267128 号公報に開示の膜は透水量が高く、孔径も大きすぎるためにもはや血液透析用の膜として使用することはできない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は抗血栓性、血液適合性に優れ、さらには高分子量の血液蛋白を除去できる人工腎臓用のポリスルホン系中空糸膜を提供し、血液透析治療技術の向上に寄与するものである。

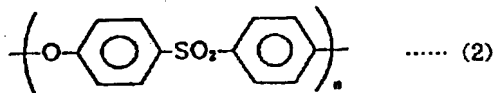
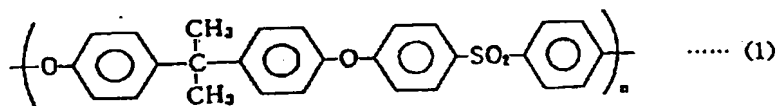
【0005】

【課題を解決する手段】 抗血栓性、血液適合性を有し、分画分子量の大きいポリスルホン系中空糸膜を提供するために本発明者らは鋭意検討の結果本発明を完成するに至ったものである。即ち、ポリスルホン系樹脂と親水性高分子からなる中空糸膜であって、該中空糸膜の内表面側には緻密な活性層を、また外表面側には平均孔径 $0.3 \sim 2.0 \mu$ の孔を有し、該外表面における孔の開孔率は $20 \sim 50\%$ であって、かつ膜内部には 5μ 以上のマクロポイドを有さず、卵白アルブミンの篩い係数が 0.2 以上、かつ透水量が $100 \sim 500 \text{ ml/hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg}$ であることを特徴とするポリスルホン系中空糸膜であり、以下に本発明を詳細に説明する。

【0006】 ポリスルホン系樹脂とはスルホン結合を有する高分子化合物の総称であり特に規定するものではないが、例をあげると下記 (1) 式または (2) 式で示されるポリスルホン樹脂が広く市販されており入手も容易なため好ましく、中でも (1) 式で示される化学構造を持つポリスルホン樹脂がよい。この構造を持つポリスルホン樹脂はアモコ・パフォーマンス・プロダクツより「ユーデル」の商標名で市販されており、重合度等によっていくつかの種類が存在するが特にこだわらない。

【0007】

【化 1】



【0008】また、親水性高分子としてはポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンジイミン、ポリアクリル酸等の親水性を有する高分子が使用できるがポリスルホン系樹脂に対する親和性がよいことからポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールが好ましく用いられ、中でもポリビニルピロリドンが最も好ましく使用される。

【0009】本発明における中空糸膜の製膜に際しては従来より一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術が使用でき、乾湿式製膜を行うための製膜原液としてはポリスルホン系樹脂、親水性高分子、溶剤及び／または非溶剤からなる均一に溶解した高分子溶液を用いる。

【0010】該製膜原液を作成するにはポリスルホン系樹脂と親水性高分子の両者に対して共通に溶解性を有する溶剤が使用され、特に規定するものではないが例をあげるとN、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルフォキシド等の溶剤が溶解性も高く、入手も容易であるため好適に使用される。中でもポリスルホンに対する溶解性の高さ、生体に対する安全性等からN、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンがよく、中でもN、N-ジメチルアセトアミドが最も好ましく用いられる。また、これらの溶剤は単独で使用する必要はなく、ポリマーに対する溶解性を調整し製膜原液の粘度を調整する等の目的を持って2種あるいはそれ以上の溶剤を混合して用いることもできる。さらには水やイソプロピルアルコール、エタノール等のアルコール類、塩化ナトリウム、塩化カルシウム等の無機塩類、プロピレングリコール、テトラエチレングリコール等のグリコール類などの非溶剤を添加することも可能であり、こうすることによって膜性状を変えることができることから膜性能をコントロールするためには有利な方法となる。その添加量、種類については目的とする中空糸膜の性状に応じて適宜選択していけばよい。

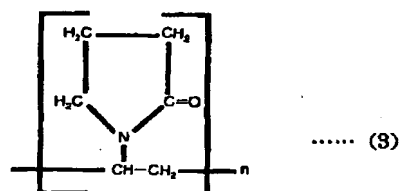
【0011】該ポリスルホン系樹脂の添加量は少なすぎると膜の形成が困難となり膜強度が弱くなりすぎたり、多すぎると紡糸性が悪く孔径が小さくなりすぎる等の現象が生じてくるため15～20重量%、中でも16～18重量%であることが好ましい。しかしこの範囲であることが絶対ではなく目的とする中空糸膜の性状によってはこの範囲より小さくすることも大きくすることもでき、他の紡糸条件を変化させることによって膜

性状は変化するので、最適な組み合わせを適宜選択すればよい。該親水性高分子としてはポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンジイミン、ポリアクリル酸等の親水性を有する高分子化合物が使用されるが、必ずしも単独で使用する必要性はなく数種の親水性高分子を混合して添加することもできる。

【0012】製膜原液への親水性高分子の添加量は親水性高分子の種類や親水性高分子の分子量によっては最適な添加領域が変化してくるために一概には決められないが、一般的には3～30%であり、親水性高分子がポリビニルピロリドンであるときには3～20重量%が好ましく、さらに好ましくは3～15重量%である。ポリビニルピロリドンは下記(3)式の構造を有する水溶性の高分子化合物でありアイ・エス・ビーより「プラスドン」の商標で、またビー・エー・エス・エフより「コリドン」の商標で市販されておりそれぞれいくつかの分子量のポリビニルピロリドンがある。

【0013】

【化2】



【0014】親水性高分子を製膜原液へ添加する目的は中空糸膜内に親水性高分子を残存させて膜に親水性を付与することであるので、その分子量の選択は極めて重要なことである。というのも親水性高分子の分子量が小さすぎると製膜原液の凝固時、及び得られた中空糸膜の洗浄時に該親水性高分子は容易に膜内から出てきてしまうため、中空糸膜に親水性を付与するに十分な親水性高分子を中空糸膜中に残存させるためには多量の親水性高分子を製膜原液へ添加しなければならないからである。従って、親水性高分子の中空糸膜中への残存率を高めるためには分子量は大きい方がよく、そのことによって製膜原液に添加した親水性高分子は有効に活用でき、添加量を少なくできるので好ましい。

【0015】親水性高分子がポリビニルピロリドンである時にも分子量は大きい方が好ましく、例えば500,000以上の粘度平均分子量を有するポリビニルピロリドンを使用するときには3～6重量%であることがよ

い。中空糸膜を製膜するに際してはチューブインオリフィス型の二重紡口を用い、該紡口から製膜原液と該製膜原液を凝固させる為の中空内液とを同時に空中に押し出し、20～50cmの空走部を走行させた後、紡口下部に設置した水を主体とする凝固浴中へ浸漬、凝固させた後巻きとってやればよい。

【0016】この時重要なことは該製膜原液の粘度を1,500～6,000センチポイズ、とりわけ3,500～5,000センチポイズとなる状態で製膜を行うことである。高分子溶液の粘度はその組成や温度などにより変わることはよく知られたことであるが、製膜原液の粘度をこの範囲内におさえるためには加温、または冷却してやればよい。すなわちここで言うところの粘度とは一律的に規定した条件での粘度ではなく、要するに製膜条件下に於いて原液粘度をコントロールすることが重要であり、該粘度が1,500～6,000センチポイズとなるような条件範囲を設定してやればよい。

【0017】その理由についてはよくわからないが、粘度が低い状態の製膜原液を用いて中空糸膜の製膜を行うと膜内部に5μよりも大きなマクロポイドが顕著に現れるようになるが、血液透析用の中空糸膜の場合にこうしたマクロポイドが多数存在すると血液中の血小板の活性化が激しくなり、人工腎臓としたときに安定な血液透析療法が出来なくなってしまう。従って、血液透析に用いる中空糸膜に於いてはマクロポイドが無いことが好ましく、そのためには原液粘度が1,500センチポイズ以上の状態で製膜することが好ましい。ここでいうマクロポイドとは膜内部でポリマーが存在しない空孔部のうちその最大径が5μ以上のものを言う。一方、原液粘度が高くなりすぎると紡糸性が悪くなり糸切れ等が多発してくるために6,000センチポイズを越えない粘度状態の原液を使用するのがよい。

【0018】さらに重要なのは空走部の雰囲気であり、二重紡口より押し出されて凝固を始めた中空糸膜が走行する雰囲気の絶対湿度を0.02～0.3kg・H₂O/kg・乾燥空気とすることであり、空走部の湿度雰囲気をこの範囲の湿度状態に設定することにより、中空糸膜の外表面の開孔率を高くすることができ中空糸膜間の固着を防ぐことが可能となり、モジュールへの成型性を向上させるのに対して大きな効果を発揮する。

【0019】その理由については詳しくはわからないが、二重紡口より吐出された中空糸状の製膜原液の外表面に対して空走部の水蒸気が接触し製膜原液の凝固が誘発され、凝固浴中で凝固が完全に終了するまでの間においても緩やかに凝固が進行する。その結果、紡口より吐

$$\text{平均孔径} = (D_1 + D_2 + \dots + D_N) / N \quad \dots \dots (4)$$

また、本発明により得られる中空糸膜は分画分子量が約50,000と大きくしてあるため通常の血液透析膜では除去が困難な高分子量の不要蛋白までも除去が可能となる。

出された中空糸状の製膜原液の外表面においては相分離が進行した状態、すなわちポリマー高濃度相とポリマー低濃度相に分離した状態で凝固浴中に浸漬され凝固が終了するためにポリマー低濃度相が空孔になると考えられる。さらに好ましくは0.04～0.20kg・H₂O/kg・乾燥空気とするのがよいが、高湿度化するためにはフード等によって空走部を外界と遮断し、該遮断されたフード内に飽和水蒸気を吹き込んだり、凝固浴の温度を上げることで発生する水蒸気をフード内に充満させる等によって達成できる。

【0020】中空内液は水、または水を主体とした凝固液が使用でき、目的とする中空糸膜の膜性能に応じてその組成等は適宜決めていけばよく一概には決められないが、一般的には製膜原液の作成に使った溶剤と水との混合溶液が好適に使用される。例えば20～60重量%のN,N-ジメチルアセトアミド水溶液などが用いられるが、特に35～50重量%がよい。また、該中空内液に親水性高分子水溶液を使用することもできる。製膜された中空糸膜は洗浄後巻取り、必要に応じてグリセリン、ポリエチレングリコール等の孔径保持剤を付与させて後乾燥し、乾燥膜として得ることが出来る。

【0021】本発明によって得られた中空糸膜は膜の内表面に緻密層を有していながら、膜の外表面側には0.3～2.0μの大きさの孔を20～50%の開孔率で有していた。緻密な層を外表面側に有する中空糸膜や、あるいは開孔がみられても孔が小さかったり、開孔率が小さい中空糸膜の場合には中空糸膜間の固着が激しく、人工腎臓モジュールを成型するときのポッティング材による封入が不充分であったことより、その理由についてはよくわからないが中空糸膜の固着を防ぎポッティング材による封入を容易にする点で外表面の構造は大きな意味を持つものである。

【0022】一方、膜孔径が2.0μより大きく、開孔率が50%より大きくなると中空糸膜の強度が弱くなり取り扱いにくい中空糸になるばかりでなく、蛋白の透過率が高くなりすぎて血液透析用の中空糸膜としては不適當になってしまうので好ましくない。ここでの孔の大きさは画像処理により個々の孔の開孔面積を求めた後、この面積を円とみなして換算した直径をいい、平均孔径とは個々の孔の大きさとその数より算術平均した孔径をいう。すなわち、N個の孔の孔径をそれぞれD₁, D₂, …, D_Nとしたとき、平均孔径は下記の(4)式で算出される。また開孔率は単位面積中に存在する1個1個の孔の開孔面積の総和として表される。

【0023】本発明による中空糸膜の場合、外表面には0.3～2.0μの大きな孔を有しているにもかかわらず、内表面には緻密な活性層を持たせているために血中の総蛋白に対する血中アルブミンの透過率は5%以下で

あり、しかも凝固条件を適切に制御することで卵白アルブミンの様な比較的大きな分子量の物質を透過させることが可能となったために、血中の20,000~40,000の分子量を有する不要蛋白の除去ができ、長期透析に伴う種々の合併症を防ぐ上で大きな効果を発揮する事ができ、透析医療技術の向上に大きな貢献をするものである。なお、本発明は血液透析等の医療用の膜素材としてだけではなく、各種の工業用の膜として使用してもよいことはもちろんである。

【0024】

【実施例】以下に実施例および参考例を用いて本発明を詳細に説明する。

（実施例1）ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ、P-1700）18部、ポリビニルピロリドン（アイ・エス・ピー、K-90）5部、N、N-ジメチルアセトアミド77部からなる均一な製膜原液を作成した。40重量%のN、N-ジメチルアセトアミド水溶液を中空内液とし、前記製膜原液を45℃の状態（3,800センチポイズ）として同時に二重紡口から押し出し、外界から遮断するためにとりつけたフードの中を通して30cm下方に設けた50℃の水中に浸漬し50m/minの速度で巻取った。この時、フードの中は凝固浴からの水蒸気のため高湿度となっており、絶対湿度を実測したところ0.05kg・H₂O/kg・乾燥空気であった。得られた中空糸膜は20重量%のグリセリン水溶液で処理した後、75℃で乾燥し評価を行った。この膜の外表面の平均孔径は1.1μで、開孔率は35%であった。

【0025】（参考例1）空走部のフードをはずした以外は実施例1と同様の条件で紡糸を行った。この時の空走部の絶対湿度は0.016kg・H₂O/kg・乾燥空気であった。中空糸膜を実施例1と同様の処理を行い

篩い係数=濾液の卵白アルブミン濃度/元液の卵白アルブミン濃度・・・(5)

測定結果を表2に示した。

【0029】（参考例3）参考例1で得られた中空糸膜を用いる以外は実施例3と同様にミニモジュールを作成し、透水量、及び卵白アルブミン篩い係数の測定を行っ

表2

膜 種	実施例1	実施例2	実施例3
透 水 量	320	180	85
篩 い 係 数	0.6	0.3	0.1

透水量 ml/hr・m²・mmHg

【0031】（実施例4）実施例1の中空糸膜を用いて実施例3と同様のミニモジュールを作成した。200m

乾燥した。外表面の平均孔径0.2μ、開孔率16%の中空糸膜であった。

【0026】（実施例2）実施例1で得られた中空糸膜9,500本を円筒型の樹脂ケースに挿入し、遠心成型法により750回転でポリウレタンをポッティングした。ポリウレタンは中空糸膜間に封入されており問題なく成型でき、収率も満足できるものであった。

（参考例2）参考例1で得られた中空糸膜を用いる以外は実施例2と同様の条件で遠心成型を行ったがポリウレタンは中空糸膜間には封入されておらず、収率は極めて低かった。成型収率を表1に示した。

【0027】

【表1】

表1

膜 種	実施例1	参考例1
内径/膜厚(μ)	205/43	202/44
収 率 (%)	92	56

【0028】（実施例3）実施例1で得られた中空糸膜100本からなるミニモジュール（有効長25cm）を作成し、200mmHgの圧力条件のもとストップ法にて透水量を測定した。その後、卵白アルブミンの250ppm水溶液をミニモジュールに通液し卵白アルブミンの篩い係数を測定した。なお、卵白アルブミン篩い係数は280nmで測定した元液中の卵白アルブミン濃度と濾液中の卵白アルブミン濃度より次の(5)式を用いて算出した値である。

た。測定結果を表2に示した。

【0030】

【表2】

mmHgの圧力下で牛血漿（総蛋白濃度5.5g）を通液しながら濾過を行い、総蛋白に対するアルブミンの透過

率をみたところ 0.9% と極わずかであり、実用上問題のないレベルであった。

【0032】

【発明の効果】本発明の中空糸膜によれば分子量が 20,000~40,000 の分子量領域の蛋白除去が可

能となるにもかかわらず、アルブミンも透過率が低いために実用上の問題なく使用できることは明らかであり、高分子量の蛋白除去が求められてくるこれからの透析治療において非常に有意義な人工腎臓を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6
D 0 1 F 6/76

識別記号

庁内整理番号

D

F I

技術表示箇所